

ПИТАННЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ В ЖІНОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ В КЛІМАКТЕРІЇ (огляд літератури)

Ю.В. Донська, М.В. Медведєв
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Резюме

В огляді розглядаються питання особливостей менопаузальної гормонотерапії в жінок у перименопаузі, які страждають на такі метаболічні порушення, як метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, та мають підвищені кардіоваскулярні ризики. Близько 30% жінок у перименопаузі мають виражені менопаузальні розлади, основним методом лікування яких є призначення менопаузальної гормонотерапії. Однак у цій групі жінок відзначається неухильна тенденція до підвищення частоти метаболічних розладів, що робить застосування гормональної терапії більш складним. У статті розглядаються механізми впливу замісної гормональної терапії на метаболізм, а також питання потенційної шкоди та користі менопаузальної гормонотерапії в даній категорії жінок.

Ключові слова

Менопаузальна гормонотерапія, менопаузальні розлади, метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет.

Вік 40-45 років для жінок у нашій країні асоціюється, на жаль, зі зростанням числа таких захворювань, як ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія та атеросклероз, що призводить до скорочення тривалості життя даних пацієнток [1].

Особливістю коморбідності в даній категорії жінок є частий взаємозв'язок цу-

крового діабету 2-го типу з формуванням абдомінального ожиріння, дисліпідемії та, відповідно, судинно-серцевою патологією. Однією з ланок патогенезу ожиріння є уповільнення основного обміну, посилення якого відбувається на тлі дефіциту статевих гормонів. Так, зниження основного обміну в жінок у постменопаузі сприяє збільшенню ваги на 3-4 кг на рік [2].

© Ю.В. Донська, М.В. Медведєв



Відомо, що естрогени контролюють обмін жирів і вуглеводів в організмі. Естрогени прискорюють процеси розщеплення жирів і пригнічують синтез ліпідних фракцій, що сприяє розвитку атеросклерозу. Поступове зниження рівня естрогенів у перименопаузі призводить до порушень ліпідного обміну, а також розвитку інсулінорезистентності. Практично всі метаболічні порушення, які виникають після менопаузи, взаємопов'язані і ще більше погіршують несприятливий вплив дефіциту статевих гормонів на серцево-судинну систему. Особливо це стосується інсулінорезистентності, яка часто поєднується з абдомінальним ожирінням [2].

У жінок із метаболічними порушеннями в структурі проявів клімактеричного синдрому в 90% випадків переважають порушення вегетосудинного характеру. Емоційно-психічні прояви зумовлені основним захворюванням та гіперандрогенією, яка пов'язана з впливом гіперінсулінемії на вироблення печінкою глобуліну, що зв'язує статеві гормони, а також підвищенням продукції андрогенів в яєчниках [3].

Дефіцит естрогенів у менопаузі відіграє роль і в зміні обміну глюкози та інсуліну: підвищується концентрація інсуліну, розвивається інсулінорезистентність, центральне ожиріння. Секреція та елімінація інсуліну, інсуліночутливість у периферійних тканинах знижується. Інсулін стимулює накопичення ліпідів та проліферацію гладких волокон стінки артерій, підвищує антифібринолітичну активність крові. Інсулінорезистентність у постменопаузі також відіграє ключову роль у формуванні «замкнутого кола» у розвитку серцево-судинних захворювань. Оскільки в постменопаузі збільшується частота діабету 2-го типу, інсулінорезистентність може викликати атерогенні зміни в ендотелії судин, що, у свою чергу, може вести до гіпертензії та зміни еластичності судин [4]. Встановлено, що в менопаузі в плазмі крові підвищується рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, загальних ТГ, ЛПВЩ3, ЛПДНЩ, аполіпопротеїдів (апоВ, апоСIII, апоЕ), ліпопротеїдів В, В/СIII, В/Е та знижується вміст загальних ХС ЛПВЩ, ЛПВЩ2. Це відбувається частково в ре-

зультаті втрати захисного впливу естрогенів, що і пояснює необхідність застосування менопаузальної гормонотерапії (МГТ) з метою профілактики запуску дисліпідемії та ожиріння. Підвищений рівень андрогенів, надлишковий абдомінальний жир, гіпертензія та підвищений вміст катехоламінів, зумовлений інсулінорезистентністю, є чинниками ризику серцево-судинних захворювань у менопаузі [5-7].

Усі жінки з метаболічними порушеннями, які потребують МГТ, повинні бути обстежені гінекологом для виявлення чинників ризику розвитку ішемічної хвороби серця, що включає несприятливий сімейний анамнез, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію та куріння; додатковий негативний вплив формують ожиріння, цукровий діабет, гіподинамія та стрес.

До 30% жінок страждають на менопаузальні розлади середнього та тяжкого ступеня, а також передчасну менопаузу, що потребує призначення менопаузальної гормонотерапії. МГТ є одним із патогенетичних підходів до лікування жінок із метаболічними порушеннями в клімактерії. З огляду на патофізіологію метаболічних порушень, використання МГТ має велике клінічне значення, позитивно впливаючи на перебіг основного захворювання: естрогени знижують активність печінкової ліпази, кліренс ЛПВЩ (що виявляється підвищенням рівня ЛПВЩ2) і одночасно підсилюють синтез апоAI, синтез і експресію печінкових рецепторів для ХС ЛПНЩ, конверсію ХС ЛПНЩ у ХС ЛПДНЩ [7, 8].

У низці досліджень наводяться дані про зменшення відношення об'єму талії / об'єму стегна в жінок у клімактерії, які отримують МГТ. Зниження маси тіла на тлі МГТ зумовлено значною мірою впливом на обмінні процеси в жировій тканині, проте першорядне значення для даної категорії хворих має використання поведінкових методів лікування основного захворювання. Жінкам із порушенням ліпідного обміну рекомендується низькокалорійна дієта та регулярна фізична активність [7, 9].

Безумовно, сучасна гормонозамісна терапія є методом вибору в корекції і профі-

лактиці проявів дефіциту статевих стероїдів і його ускладнень у жінок. Але, як і будь-який метод, вона має свої переваги і недоліки, знання яких, а також індивідуальний підхід у роботі з кожною пацієнткою, необхідні для правильного призначення і контролю за проведенням гормональної корекції, гарантуючи її ефективність та безпеку. Беручи до уваги індивідуальність організму, при призначенні замісної гормональної терапії основною проблемою залишається вибір найбільш оптимального за складом, дозуванням, фармакокінетикою та фармакодинамікою гормонального препарату в кожному конкретному випадку для забезпечення найбільш вираженого клінічного ефекту при максимальній безпеці. При цьому відзначаються як сприятливі ефекти внаслідок зниження рівня фібриногену, гомоцистеїну, ліпопротеїну низької щільності, підвищення активності системи фібринолізу, так і внаслідок зниження концентрації антикоагулянтних білків (антитромбіну III, протеїну C і S, інгібітору шляху тканинного фактора TFPI), розвитку резистентності до активованого протеїну C, збільшення концентрації маркерів гіперкоагуляції [10].

Причиною ускладнень при застосуванні МГТ може слугувати наявність генетичної схильності, що не виявляється клінічно, але зумовлює підвищену чутливість до прозапальних і протромботичних стимулів. При цьому приймання гормонів може стати критичним щодо розвитку тромбозів [10]. Як основні чинники можна виділити генетичні тромбофілії, поліморфізм генів рецепторів естрогенів, а також поліморфізм генів прозапальних цитокінів, що впливають на розвиток венозних тромбозів [10].

На жаль, у нашій країні питання МГТ знову активно почало обговорюватися тільки останні 3-5 років. Це пов'язано зі зміною ставлення наших учених до проблеми МГТ після її часткової реабілітації (дослідження WHI і його наслідки). Почало порушуватися питання про істотну роль, яку може відігравати гінеколог: активно брати участь у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань і бути в курсі сучасних рекомендацій, що стосуються контролю

артеріального тиску, дисліпідемії та інших метаболічних параметрів. Ключові практичні висновки із цього питання, розроблені на підставі доказових даних, представлені в практичних рекомендаціях Національного консенсусу щодо ведення пацієнток у клімактерії [11].

Необґрунтовано невелика частота застосування МГТ пов'язана з побоюваннями жінок, а також недовірою до лікарів та медикаментозних засобів. У зв'язку із цим особливо важливим є проведення докладного консультування щодо переваг МГТ, побічних ефектів, оцінки співвідношення користі/ризiku. Консультування дозволяє підвищити прийнятність МГТ, збільшити тривалість використання.

Слід враховувати, що в жінок із порушенням ліпідного обміну при призначенні менопаузальної гормональної терапії повинна бути проведена оцінка ризику розвитку раку молочних залоз, серцево-судинних захворювань та венозної тромбоемболії. Вибір препарату для МГТ повинен визначатися метаболічною нейтральністю, відсутністю андрогенного ефекту, чіткою антипроліферативною гестагенною дією, максимальною схожістю з ендогенними стероїдними похідними. Слід використовувати найнижчу ефективну дозу естрогенів.

Багато жінок у період менопаузи вже мають будь-які з перерахованих чинників ризику, і тому перш ніж призначити МГТ, потрібно оцінити всі «за» і «проти». Також слід пам'ятати, що для жінок старшої вікової групи, які використовують МГТ, ризик тромботичних ускладнень у 10 разів вищий, ніж для молодих жінок, які використовують комбіновані оральні контрацептиви. Таким чином, при призначенні МГТ ми повинні враховувати додаткові чинники, що можуть підвищувати ризик у літніх жінок, і уникати застосування МГТ у жінок із сімейним тромботичним анамнезом, гіпертонічною хворобою. Той факт, що частота тромбозів при застосуванні гормональної контрацепції і МГТ вища протягом першого року застосування препарату, свідчить про існування схильності до розвитку тромботичних ускладнень, насамперед пов'язаної з наявністю прихова-



ної генетичної (мутація FV Leiden, мутація протромбіну G20210A тощо) або набутої тромбофілії, зумовленої антифосфоліпідним синдромом (АФС) [12].

Для замісної гормональної терапії кращим є трансдермальне застосування естрогенів у поєднанні з мікронізованим прогестероном, похідним прогестерону. Відомо, що при трансдермальному застосуванні естрогени безпосередньо надходять у кров'яне русло підшкірної тканини і розподіляються в організмі, перш ніж відбувається метаболізм у печінці. Так, толерантність до глюкози не порушується і збільшення у вазі не відбувається. Відомо, що біологічно доступний естроген надає кардіопротективний ефект через вуглеводний, ліпідний обмін, систему гемостазу. Ефект здійснюється як за рахунок впливу на чинники ризику серцево-судинних захворювань, так і поліпшення функції ендотелію. Проте пероральне приймання естрогенів призводить до надфізіологічного збільшення рівня естрогену, який і може призводити до метаболічних та ензиматичних змін у печінці [9, 13, 14]. На відміну від пероральних форм, терапевтичні дози трансдермальних естрогенів не підвищують рівнів естрогену, тригліцеридів, ангіотензиногену і не знижують рівень антитромбіну III.

Для жінок із чинниками ризику ожиріння або порушення вуглеводного обміну вибір прогестагенного компонента також чимало важливий. Так, похідні 19-нортестостерону впливають на функцію печінки внаслідок

залишкової андрогенної активності, що при тривалому прийманні проявляється підвищенням АСТ та АЛТ [15]. Таким чином, слід надавати перевагу препаратам прогестерону з метаболічною нейтральністю і максимальною схожістю з ендогенними стероїдними похідними.

Таким чином, застосування МГТ у жінок у клімактерії є доцільним із метою корекції і профілактики проявів дефіциту статевих стероїдів і його ускладнень. Проте за наявності вікових змін параметрів гемостазу і властивостей судинної стінки, певного преморбідного фону, що зумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції та підвищеної готовності до згортання крові, приймання гормональних препаратів може виявитися пусковим чинником для розвитку тромботичних ускладнень.

Уникнення негативних ефектів МГТ можливе лише при всебічній оцінці чинників ризику. Крім проведення стандартних скринінгових досліджень (мамографія, УЗД органів малого таза тощо), перед призначенням МГТ не слід нехтувати ретельним дослідженням як сімейного, так і особистого тромботичного анамнезу, а також акушерського анамнезу, оскільки до 70% ускладнень вагітності (синдром втрати плода, важкі гестози, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти) пов'язано з порушенням системи гемостазу — антифосфоліпідним синдромом і спадковими тромбофіліями.

Надійшла до редакції 27.06.2018 р.

Список використаної літератури

1. Sturdee D.W. IMS Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / D.W. Sturdee, A Pines // *Climacteric*. — 2011. — Vol. 3, N14. — P. 302-320.
2. Сметник В.П. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме / В.П. Сметник, И.Г. Шестакова // *Consilium medicum*. — 2003. — Т. 5, № 9. — С. 543-546.
3. Анциферов М.Б. Заместительная терапия у женщин, больных диабетом, в период перименопаузы и постменопаузы / Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 15-16.
4. Lambrinoudaki I. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women / I. Lambrinoudaki, M. Brincat, C.T. Erel et al. // *Maturitas*. — 2010. — Vol. 66, N3. — P. 323-326.
5. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause. — 2010. — Vol. 17 (2). — P. 242-255.

6. Sager H.B. Physicians' perception of guideline-recommended low-density lipoprotein target values: characteristics of misclassified patients / H.B. Sager, P. Linsel-Nitschke, B. Mayer et al. // *Eur. Heart. J.* — 2010. — Vol. 10 (31). — P. 1266-73.
7. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and coronary heart disease: clinical implications of recent randomized trial results // *Maturitas.* — 2000. — Vol. 2 (35). — P. 91-105.
8. The evaluation of lipid profile in patients with metabolic syndrome according to the cardiovascular risk calculated on the basis of SCORE chart // *Endokrynol. Pol.* — 2016. DOI: 10.5603/EPa2016.0020.
9. Baber R.J. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R.J. Baber, N. Panay, A. Fenton // *Climacteric.* — 2016. — Vol. 2 (19). — P. 109-50.
10. Sturdee D.W. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / D.W. Sturdee // *Climacteric.* — 2011. — № 14. — P. 302-320.
11. Національний консенсус щодо ведення пацієнток у клімактерії // *Репродуктивна ендокринологія.* — 2016. — № 1 (27). — С. 8-25.
12. Masson M. Clinical applicability of the Framingham 30-Year Risk Score. Usefulness in cardiovascular risk stratification and the diagnosis of carotid atherosclerotic plaqu / M. Masson, D. Siniawski, J. Krauss et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2011. — Vol. 64, № 4. — P. 305-311.
13. Simpson K.R., Bredesen D.E. The perimenopause & menopause workbook: a comprehensive, personalized guide to hormone health. — Oakland, CA. New Harbinger Publications, 2006. — 250 p.
14. de Villiers T.J. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health / T.J. de Villiers, A. Pines, A. Panay et al. // *Climacteric.* — 2013. — Vol. 3 (16). — P. 316-37.
15. World Population Ageing. United Nations publication. — 2009. — Sales No. E.10.XIII.5.

Questions of menopausal hormone therapy in women with metabolic disorders in menopause

Yu.V. Donskaya, M.V. Medvediev

Abstract

The review of the literature deals with the features of menopausal hormone therapy in women in perimenopause, suffering from metabolic disorders such as metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes and have increased cardiovascular risks. About 30% of women in perimenopause have severe menopausal disorders, the main method of treatment of which is the prescription of menopausal hormone therapy. However, in this group of women there is a steady tendency to increase the frequency of metabolic disorders, making the use of hormone therapy more difficult. In the article the mechanisms of the influence of hormone replacement therapy on metabolism are discussed and also the issues of potential harm and benefits of menopausal hormone therapy in this category of women.

Keywords: menopausal hormone therapy, menopausal disorders, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus.